

①



Europäisches Patentamt
European Patent Office
Office européen des brevets

⑪ Veröffentlichungsnummer:

0 148 724
A1

⑫

EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG

⑲ Anmeldenummer: 84730148.2

⑤ Int. Cl.⁴: **A 61 K 31/565**

⑳ Anmeldetag: 18.12.84

③ Priorität: 22.12.83 DE 3347125

⑦ Anmelder: **SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT** Berlin
und Bergkamen,
Müllerstrasse 170/178 Postfach 65 03 11,
D-1000 Berlin 65 (DE)

④ Veröffentlichungstag der Anmeldung: 17.07.85
Patentblatt 85/29

⑧ Erfinder: **Lachnit-Fixson, Ursula, Dr.,** Schleinitzstr. 10,
D-1000 Berlin 33 (DE)
Erfinder: **Unger, Renate,** Holtzendorffstrasse 19,
D-1000 Berlin (DE)

⑥ Benannte Vertragsstaaten: **AT BE CH DE FR GB IT LI LU**
NL SE

⑤ Mehrstufenkombinationspräparat und seine Verwendung zur oralen Kontrazeption.

⑦ Mehrstufenkombinationspräparat und seine Verwendung
zur oralen Kontrazeption, dadurch gekennzeichnet, dass Ge-
stoden als Gestagen und Ethinylöstradiol als Östrogen verwen-
det werden.

EP 0 148 724 A1

Die Erfindung betrifft ein Mehrstufenkombinationspräparat aus 21 bzw. 28 Applikationseinheiten für die tägliche Applikation einer Einheit und seine Verwendung zur oralen Kontrazeption.

Mehrstufenkombinationspräparate zur oralen Kontrazeption sind bereits bekannt, beispielsweise aus DE-A 2 365 103 und den daraus abgeleiteten Patenten. Diese Mehrstufenpräparate bestehen aus 21 bzw. 28 Dragées und enthalten in der ersten Stufe 4 - 6 Dragées, in der jedes Dragée eine Östrogenmenge enthält, die der von 0,02 - 0,05 mg Ethinylöstradiol entspricht, und eine Gestagenmenge, die der von 0,04 - 0,09 mg d-Norgestrel entspricht, und in der zweiten Stufe 4 - 6 Dragées, die jeweils die 1- bis 2fache Östrogenmenge der ersten Stufe enthalten, beispielsweise 0,03 - 0,05 mg Ethinylöstradiol, und die 1- bis 1,5fache Gestagenmenge der ersten Stufe, beispielsweise 0,05 - 0,125 mg d-Norgestrel, und in der dritten Stufe 9 - 11 Dragées, die jeweils eine Östrogenmenge enthalten, die größer ist als oder genau so groß ist wie die in der ersten Stufe und kleiner als oder genau so groß wie die in der zweiten Stufe, beispielsweise 0,025 - 0,050 mg Ethinylöstradiol, und eine Gestagenmenge, die größer ist als die in der zweiten Stufe, aber nicht größer als dreimal so groß wie die in der ersten Stufe, beispielsweise 0,10 - 0,25 mg d-Norgestrel, und gegebenenfalls in der vierten Stufe 7 Dragées ohne Östrogen und ohne Gestagen. Die Anzahl der Dosierungseinheiten in den drei östrogen- und gestagenhaltigen Stufen beträgt 21; zur Anpassung an

den 28tägigen Zyklus können zu den 21 wirkstoffhaltigen Einheiten noch 7 wirkstofffreie Einheiten hinzugefügt werden.

Im Vergleich mit den bekannten Kombinationspräparaten für die zyklische oder sequentielle Anwendung werden mit den Mehrstufenpräparaten höhere Verträglichkeit und bessere Zykluskontrolle erreicht.

In der europäischen Patentanmeldung Nr. 81200240 (Veröffentlichungsnummer 36229) wird eine Variante eines Mehrstufenpräparats beschrieben. Diese Variante ist dadurch gekennzeichnet, daß in Einheiten der ersten Stufe eine höhere Östrogenmenge enthalten ist als in den Einheiten der folgenden Stufen.

In den Mehrstufenkombinationspräparaten können die Östrogene in kleineren Mengen als 0,05 mg Ethinyl-östradiol eingesetzt werden. Aufgrund des stufenweisen Aufbaus können auch die Gestagenmengen sehr niedrig gehalten werden. Auf diese Weise entstehen Kontrazeptiva mit den bislang geringsten Hormonmengen.

Es wurde nun gefunden, daß die Gestagenmenge in Mehrstufenkombinationspräparaten noch weiter gesenkt werden kann, wenn man als Gestagen das Gestoden (17 α -Ethinyl-17 β -hydroxy-18-methyl-östra-4,15-dien-3-on) verwendet. Völlig unerwartet wird trotz Dosisreduzierung eine ausgezeichnete Zykluskontrolle bei guter Verträglichkeit erreicht. Die kontrazeptive Sicherheit ist immer gewährleistet.

Die vorliegende Erfindung betrifft somit ein Mehrstufenkombinationspräparat für die orale Kontrazeption aus 21 bzw. 28 Applikationseinheiten für tägliche Appli-

kation einer Einheit, wobei in einer ersten Stufe von 4 - 6 Einheiten jede Einheit ein Östrogen in geringer Dosis und ein Gestagen in geringer Dosis und in einer zweiten Stufe von 4 - 6 Einheiten jede Einheit ein Östrogen mit gleicher oder gering angehobener, maximal bis auf das 2fache gesteigerter Dosis und ein Gestagen mit gleicher oder gering angehobener, maximal auf das 1 1/2fache gesteigerter Dosis und in einer dritten Stufe von 9 - 11 Einheiten jede Einheit ein Östrogen mit gleicher oder wieder gesenkter, maximal auf den Ausgangswert erniedrigter Dosis und ein Gestagen mit weiter angehobener, maximal auf das 3fache des Ausgangswertes gesteigerter Dosis enthält und die 3 Stufen zusammen aus 21 Einheiten bestehen und sich gegebenenfalls 7 weitere Einheiten ohne Östrogen und ohne Gestagen anschließen, dadurch gekennzeichnet, daß das Gestagen Gestoden und das Östrogen Ethinylöstradiol ist und die Menge an Ethinylöstradiol in der ersten Stufe 0,05 mg und an Gestoden in der ersten Stufe 0,07 mg nicht übersteigt.

Die Erfindung betrifft ferner die Verwendung des Mehrstufenkombinationspräparats zur oralen Kontrazeption. In der angegebenen Stufenfolge wird täglich eine Applikationseinheit verabreicht. Die Gesamtzahl der Tage, an denen eine Applikation der Wirkstoffkombinationen erfolgt, soll stets 21 betragen, daran schließen sich 7 hormonfreie Tage an, an denen entweder täglich 1 Placebo oder keine Applikationseinheiten verabfolgt werden.

Die Applikationseinheiten sollen in den ersten 4 - 6 Tagen vorzugsweise 0,02 - 0,05 mg Ethinylöstradiol und 0,04 - 0,07 mg Gestoden pro Einheit enthalten. Die erfindungsgemäß in den 4 - 6 Tagen der zweiten Stufe eingesetzte Ethinylöstradiolmenge soll pro Einheit vorzugsweise 0,03 - 0,05 mg

und die Gestodenmenge pro Einheit vorzugsweise 0,05 - 0,10 mg betragen. Die erfindungsgemäß in den 9 - 11 Tagen der dritten Stufe eingesetzte Ethinylöstradiolmenge soll pro Einheit vorzugsweise 0,02 - 0,05 mg und die Gestodenmenge pro Einheit vorzugsweise 0,08 - 0,12 mg betragen.

Ethinylöstradiol und Gestoden werden vorzugsweise zusammen oral appliziert, sie können jedoch auch getrennt und/oder parenteral verabreicht werden.

Ethinylöstradiol und Gestoden werden mit den in der galenischen Pharmazie üblichen Zusätzen, Trägersubstanzen und/oder Geschmackskorrigentien nach an sich bekannten Methoden zu den üblichen Applikationsformen verarbeitet. Für die bevorzugte orale Applikation kommen insbesondere Tabletten, Dragées, Kapseln, Pillen, Suspensionen oder Lösungen infrage.

Die 21 wirkstoffhaltigen Applikationseinheiten können durch 7 wirkstofffreie Applikationseinheiten (Placebos) ergänzt werden, um die Tage zu überbrücken, an denen keine Hormone appliziert werden sollen. Auf diese Weise wird die Gewohnheit, jeden Tag eine Einheit einzunehmen, beibehalten. Es ist dann nur noch notwendig, nach 28 Tagen (nach der Abbruchblutung) mit einer neuen Tablettenpackung fortzufahren.

Die Wirkstoffe können auch in Folienmaterial inkorporiert sein. Durch Unterteilung der Folienschicht können Applikationseinheiten mit entsprechender Dosierung für die buccale oder sublinguale Applikation bereitgestellt werden.

Gegenstand der Erfindung sind somit auch pharmazeutische Packungen, die dadurch gekennzeichnet sind, daß sie Mehrstufenkombinationspräparate in 21 oder 28 Applikationseinheiten in abgestimmter, festgelegter Reihenfolge enthalten, wobei die Reihenfolge den Stufen der täglichen Verabfolgung entspricht. Zweckmäßigerweise unterscheiden sich die Placebos und die Applikationseinheiten der drei Stufen in ihrer Farbe oder Form.

Die pharmazeutische Packung kann unter anderem in Form einer Klarsichtpackung mit zum Beispiel 6 Dragées der ersten Stufe, 5 Dragées der zweiten Stufe, 10 Dragées der dritten Stufe und gegebenenfalls 7 Placebos ausgeführt werden, die jeweils täglich, also über 21 oder 28 Tage entnommen werden können.

Die erste und zweite Stufe können auch zu einer Stufe von 11 Dragées zusammengefaßt werden.

Beispiel 1 (Zusammensetzung von Dragées)

1. Stufe (6 Dragées)	0,030 mg	Ethinylöstradiol
	0,050 mg	Gestoden
	37,455 mg	Lactose
	15,500 mg	Maisstärke
	0,065 mg	Ca-di-Na-edetat
	1,700 mg	Kollidon 25
	<u>0,200 mg</u>	Magnesiumstearat
	55,000 mg	Gesamtgewicht, das mit üblicher Zuckermischung und gegebenenfalls Farbstoff auf 90,000 mg ergänzt wird.
2. Stufe (5 Dragées)	0,040 mg	Ethinylöstradiol
	0,070 mg	Gestoden
	37,425 mg	Lactose
	15,500 mg	Maisstärke
	0,065 mg	Ca-di-Na-edetat
	1,700 mg	Kollidon 25
	<u>0,200 mg</u>	Magnesiumstearat
	55,000 mg	Gesamtgewicht, das mit üblicher Zuckermischung und gegebenenfalls Farbstoff auf 90,000 mg ergänzt wird.
3. Stufe (10 Dragées)	0,030 mg	Ethinylöstradiol
	0,100 mg	Gestoden
	37,405 mg	Lactose
	15,500 mg	Maisstärke
	0,065 mg	Ca-di-Na-edetat
	1,700 mg	Kollidon 25
	<u>0,200 mg</u>	Magnesiumstearat
	55,000 mg	Gesamtgewicht, das mit üblicher Zuckermischung und gegebenenfalls Farbstoff auf 90,000 mg ergänzt wird.

Beispiel 2 (Zusammensetzung von Dragées)

1. Stufe	0,030 mg	Ethinylöstradiol
(11 Dragées)	0,050 mg	Gestoden
	37,455 mg	Lactose
	15,500 mg	Maisstärke
	0,065 mg	Ca-di-Na-edetat
	1,700 mg	Kollidon 25
	<u>0,200 mg</u>	Magnesiumstearat
	55,000 mg	Gesamtgewicht, das mit üblicher Zuckermischung und gegebenenfalls Farbstoff auf 90,000 mg ergänzt wird.

2. Stufe	0,030 mg	Ethinylöstradiol
(10 Dragées)	0,100 mg	Gestoden
	37,405 mg	Lactose
	15,500 mg	Maisstärke
	0,065 mg	Ca-di-Na-edetat
	1,700 mg	Kollidon 25
	<u>0,200 mg</u>	Magnesiumstearat
	55,000 mg	Gesamtgewicht, das mit üblicher Zuckermischung und gegebenenfalls Farbstoff auf 90,000 mg ergänzt wird.

Klinische Untersuchungen zur Verträglichkeit und kontrazeptiven Sicherheit

Das Dreistufenpräparat gemäß Beispiel vorliegender Erfindung (A) wurde verglichen mit dem Dreistufenpräparat gemäß Beispiel der deutschen Auslegeschrift 23 65 103 (B).

Mit dem Prüfpräparat A wurden 377 Frauen im fortpflanzungsfähigen Alter in 2123 Zyklen und mit dem Prüfpräparat B 362 Frauen im fortpflanzungsfähigen Alter in 2088 Zyklen behandelt. Jede Frau erhielt 21 Tage lang täglich 1 Dragée, die anschließenden 7 Tage, während der die Abbruchblutung erfolgte, blieben einnahmefrei. Diese Verabreichungsform wurde über 6 Zyklen beibehalten. Die meisten Frauen nahmen bis zum Ende an der Prüfung teil.

In der gesamten Behandlungszeit traten keine Schwangerschaften auf.

Beide Präparate waren gut verträglich.

Bei dem Dreistufenpräparat A traten weniger Zwischenblutungen auf als bei dem Dreistufenpräparat B.

Zyklus		1.	3.	6.
Schmierblutungen	A	11,8	7,4	3,1
	B	15,9	11,9	5,9
Durchbruchblutungen	A	2,0	1,5	0,9
	B	0,9	0,9	0,9
Schmier- und Durchbruchblutungen	A	1,1	0,9	0,3
	B	2,9	1,8	1,2

Die gute Zykluskontrolle bei A ist überraschend, da A im Gestagenanteil niedriger dosiert ist als B.

Patentansprüche für die Vertragsstaaten
BE, CH, LI, DE, FR, GB, IT, LU, NL, SE

- 1.) Mehrstufenkombinationspräparat für die orale Kontrazeption aus 21 bzw. 28 Applikationseinheiten für tägliche Applikation einer Einheit, wobei in einer ersten Stufe von 4 - 6 Einheiten jede Einheit ein Östrogen in geringer Dosis und ein Gestagen in geringer Dosis und in einer zweiten Stufe von 4 - 6 Einheiten jede Einheit ein Östrogen mit gleicher oder gering angehobener, maximal bis auf das 2fache gesteigerter Dosis und ein Gestagen mit gleicher oder gering angehobener, maximal auf das 1 1/2fache gesteigerter Dosis und in einer dritten Stufe von 9 - 11 Einheiten jede Einheit ein Östrogen mit gleicher oder wieder gesenkter, maximal auf den Ausgangswert erniedrigter Dosis und ein Gestagen mit weiter angehobener, maximal auf das 3fache des Ausgangswertes gesteigerter Dosis enthält und die 3 Stufen zusammen aus 21 Einheiten bestehen und sich gegebenenfalls 7 weitere Einheiten ohne Östrogen und ohne Gestagen anschließen, dadurch gekennzeichnet, daß das Gestagen Gestoden und das Östrogen Ethinylöstradiol ist und die Menge an Ethinylöstradiol in der ersten Stufe 0,05 mg und an Gestoden in der ersten Stufe 0,07 mg nicht übersteigt.
- 2.) Präparat nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die Applikationseinheiten in der ersten Stufe 0,02 - 0,05 mg Ethinylöstradiol und 0,04 - 0,07 mg Gestoden, in der zweiten Stufe 0,03 - 0,05 mg Ethinylöstradiol und 0,05 - 0,10 mg Gestoden und in der dritten Stufe 0,02 - 0,05 mg Ethinylöstradiol und 0,08 - 0,12 mg Gestoden enthalten.

- 3.) Präparat nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die Anzahl der Applikationseinheiten in der ersten Stufe 6, in der zweiten Stufe 5 und in der dritten Stufe 10 beträgt.
- 4.) Präparat nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die Applikationseinheiten Tabletten oder Dragées darstellen.
- 5.) Präparat nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die erste Stufe aus 6 Dragées besteht, wobei jedes Dragée 0,03 mg Ethinylöstradiol und 0,05 mg Gestoden enthält, und die zweite Stufe aus 5 Dragées besteht, wobei jedes Dragée 0,04 mg Ethinylöstradiol und 0,07 mg Gestoden enthält, und die dritte Stufe aus 10 Dragées besteht, wobei jedes Dragée 0,03 mg Ethinylöstradiol und 0,10 mg Gestoden enthält.
- 6.) Verwendung des Mehrstufenkombinationspräparats gemäß Anspruch 1 zur oralen Kontrazeption.
- 7.) Verfahren zur Herstellung eines Mehrstufenkombinationspräparats für die orale Kontrazeption aus 21 bzw. 28 Applikationseinheiten für tägliche Applikation einer Einheit, wobei in einer ersten Stufe von 4 - 6 Einheiten jede Einheit ein Östrogen in geringer Dosis und ein Gestagen in geringer Dosis und in einer zweiten Stufe von 4 - 6 Einheiten jede Einheit ein Östrogen mit gleicher oder gering angehobener, maximal bis auf das 2fache gesteigerter Dosis und ein Gestagen mit gleicher oder gering angehobener, maximal auf das 1 1/2fache gesteigerter Dosis und in einer dritten Stufe von 9 - 11 Einheiten jede Einheit ein Östrogen mit gleicher oder wieder gesenkter, maximal auf den Ausgangswert erniedrigter Dosis und ein Gestagen mit weiter angehobener, maximal auf das 3fache des Ausgangswertes gesteigerter Dosis

enthält und die 3 Stufen zusammen aus 21 Einheiten bestehen und sich gegebenenfalls 7 weitere Einheiten ohne Östrogen und ohne Gestagen anschließen, mit der Maßgabe, daß das Gestagen Gestoden und das Östrogen Ethinylöstradiol ist und die Menge an Ethinylöstradiol in der ersten Stufe 0,05 mg und an Gestoden in der ersten Stufe 0,07 mg nicht übersteigt, dadurch gekennzeichnet, daß man Ethinylöstradiol und Gestoden in den jeweils angegebenen Mengen mit den in der galenischen Pharmazie üblichen Zusätzen, Trägersubstanzen und/oder Geschmackskorrigentien vermischt, in eine geeignete Applikationsform überführt und in dem zur Verabreichung geeigneten System verpackt, wobei 21 oder 28 Applikationseinheiten so angeordnet sind, daß ihre Reihenfolge den Stufen der täglichen Verabfolgung entspricht.

- 8.) Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die Applikationseinheiten in der ersten Stufe 0,02 - 0,05 mg Ethinylöstradiol und 0,04 - 0,07 mg Gestoden, in der zweiten Stufe 0,03 - 0,05 mg Ethinylöstradiol und 0,05 - 0,10 mg Gestoden und in der dritten Stufe 0,02 - 0,05 mg Ethinylöstradiol und 0,08 - 0,12 mg Gestoden enthalten.
- 9.) Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die Anzahl der Applikationseinheiten in der ersten Stufe 6, in der zweiten Stufe 5 und in der dritten Stufe 10 beträgt.
- 10.) Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die Applikationseinheiten Tabletten oder Dragées darstellen.

- 11.) Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die erste Stufe aus 6 Dragées besteht, wobei jedes Dragée 0,03 mg Ethinylöstradiol und 0,05 mg Gestoden enthält, und die zweite Stufe aus 5 Dragées besteht, wobei jedes Dragée 0,04 mg Ethinylöstradiol und 0,07 mg Gestoden enthält, und die dritte Stufe aus 10 Dragées besteht, wobei jedes Dragée 0,03 mg Ethinylöstradiol und 0,10 mg Gestoden enthält.

Patentansprüche für den Vertragsstaat AT

- 1.) Verfahren zur Herstellung eines Mehrstufenkombinationspräparats für die orale Kontrazeption aus 21 bzw. 28 Applikationseinheiten für tägliche Applikation einer Einheit, wobei in einer ersten Stufe von 4 - 6 Einheiten jede Einheit ein Östrogen in geringer Dosis und ein Gestagen in geringer Dosis und in einer zweiten Stufe von 4 - 6 Einheiten jede Einheit ein Östrogen mit gleicher oder gering angehobener, maximal bis auf das 2fache gesteigerter Dosis und ein Gestagen mit gleicher oder gering angehobener, maximal auf das 1 1/2fache gesteigerter Dosis und in einer dritten Stufe von 9 - 11 Einheiten jede Einheit ein Östrogen mit gleicher oder wieder gesenkter, maximal auf den Ausgangswert erniedrigter Dosis und ein Gestagen mit weiter angehobener, maximal auf das 3fache des Ausgangswertes gesteigerter Dosis enthält und die 3 Stufen zusammen aus 21 Einheiten bestehen und sich gegebenenfalls 7 weitere Einheiten ohne Östrogen und ohne Gestagen anschließen, mit der Maßgabe, daß das Gestagen Gestoden und das Östrogen Ethinylöstradiol ist und die Menge an Ethinylöstradiol in der ersten Stufe 0,05 mg und an Gestoden in der ersten Stufe 0,07 mg nicht übersteigt, dadurch gekennzeichnet, daß man Ethinylöstradiol und Gestoden in den jeweils angegebenen Mengen mit den in der galenischen Pharmazie üblichen Zusätzen, Trägersubstanzen und/oder Geschmackskorrigentien vermischt, in eine geeignete Applikationsform überführt und in dem zur Verabreichung geeigneten System verpackt, wobei 21 oder 28 Applikationseinheiten so angeordnet sind, daß ihre Reihenfolge den Stufen der täglichen Verabfolgung entspricht.

- 2.) Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die Applikationseinheiten in der ersten Stufe 0,02 - 0,05 mg Ethinylöstradiol und 0,04 - 0,07 mg Gestoden, in der zweiten Stufe 0,03 - 0,05 mg Ethinylöstradiol und 0,05 - 0,10 mg Gestoden und in der dritten Stufe 0,02 - 0,05 mg Ethinylöstradiol und 0,08 - 0,12 mg Gestoden enthalten.
- 3.) Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die Anzahl der Applikationseinheiten in der ersten Stufe 6, in der zweiten Stufe 5 und in der dritten Stufe 10 beträgt.
- 4.) Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die Applikationseinheiten Tabletten oder Dragées darstellen.
- 5.) Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die erste Stufe aus 6 Dragées besteht, wobei jedes Dragée 0,03 mg Ethinylöstradiol und 0,05 mg Gestoden enthält, und die zweite Stufe aus 5 Dragées besteht, wobei jedes Dragée 0,04 mg Ethinylöstradiol und 0,07 mg Gestoden enthält, und die dritte Stufe aus 10 Dragées besteht, wobei jedes Dragée 0,03 mg Ethinylöstradiol und 0,10 mg Gestoden enthält.



Europäisches
Patentamt

EUROPÄISCHER RECHERCHENBERICHT

0148724

Nummer der Anmeldung

EP 84 73 0146

EINSCHLÄGIGE DOKUMENTE			
Kategorie	Kennzeichnung des Dokuments mit Angabe, soweit erforderlich, der maßgeblichen Teile	Betrifft Anspruch	KLASSIFIKATION DER ANMELDUNG (Int. Cl. 4)
A	DE-A-2 431 704 (ASCHE AG) * Seiten 16-17; Anspruch 1 *	1-11	A 61 K 31/565
A	--- EP-A-0 050 867 (SCHERING AG) * Seite 3, Anspruch 9 *	1-11	
P, A	--- DE-A-3 341 638 (HESSLINGER, HERMANN) * Seite 3, "Dreistufenpräparat Triquilar" *	1-11	

Der vorliegende Recherchenbericht wurde für alle Patentansprüche erstellt.			RECHERCHIERTE SACHGEBIETE (Int. Cl. 4)
			A 61 K
Recherchenort DEN HAAG		Abschlußdatum der Recherche 15-03-1985	Prüfer BRINKMANN C.
<p>KATEGORIE DER GENANNTEN DOKUMENTEN</p> <p>X : von besonderer Bedeutung allein betrachtet Y : von besonderer Bedeutung in Verbindung mit einer anderen Veröffentlichung derselben Kategorie A : technologischer Hintergrund O : mündliche Offenbarung P : Zwischenliteratur T : der Erfindung zugrunde liegende Theorien oder Grundsätze</p> <p>E : älteres Patentdokument, das jedoch erst am oder nach dem Anmeldedatum veröffentlicht worden ist D : in der Anmeldung angeführtes Dokument L : aus andern Gründen angeführtes Dokument & : Mitglied der gleichen Patentfamilie, übereinstimmendes Dokument</p>			